

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° 190

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

TAÏEB ANDRÉ

Né le 19 novembre 1911 à Tunis (Tunisie).

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Les myéloses aplasiques d'origine stovarsolique

Président: M. F. BEZANÇON, Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, rue Cujas

PARIS (5°)

1938

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

TAÏEB ANDRÉ

Né le 19 novembre 1911 à Tunis (Tunisie).

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

**Les myéloses aplasiques
d'origine stovarsolique**

Président: M. F. BEZANÇON, Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, rue Cujas

PARIS (5°)

1938

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLANOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
	LOEPER
Clinique médicale	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	LEMIERRE
	CUNEO
Clinique chirurgicale	GOSSET
	GREGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
Cardiologie clinique	LAUBRY
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON
	OLIVIER
	VERNE



II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgi- cale.	LAROCHE Guy ..	Pathologie médicale.
BARIETY	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BENARD Henri	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgi- cale.
BESANÇON Justin	Hydrologie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEVY-VALENSI	Neurologie et Psy- chiâtrie.
BULLIARD	Histologie.	MENEGAUX.....	Pathologie chirurgi- cale.
CATHALA	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOULONGUET ..	Pathologie chirurgi- cale.
DOGNON	Physique.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	OBERLING	Anatomie pathologi- que.
FUNCK	Pathologie chirurgi- cale.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgi- cale.
GALLIARD	Parasitologie.	PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
GASTINEL	Bactériologie.	PORTES	Obstétrique.
DE GAUDART		RENARD	Ophtalmologie.
D'ALLAINES ..	Pathologie chirurgi- cale.	RICHET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	SANNIE	Chimie biologique.
GAYET	Physiologie.	SENEQUE	Pathologie chirurgi- cale.
GIROUD	Histologie.	TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngolo- gie.	VIGNES	Obstétrique.
HAZARD	Pharmacologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgi- cale.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologi- que.		
JOANNON	Hygiène.		
LACOMME	Obstétrique.		
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.		

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.	LARDENOIS	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LEROUX	Anatomie pathologi- que.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PHILIBERT	Bactériologie.
		VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER .	
DONZELOT ...		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ ...	
PASTEUR- VALLERY- RADOT		VELTER	
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*En témoignage de ma grande affection
et de ma profonde reconnaissance pour
tous les sacrifices qu'ils ont faits pour
moi.*

A MA FEMME

A MES BEAUX PARENTS

A TOUS LES MIENS.

A MES COLLEGUES ET AMIS.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur BEZANCON
Professeur de Clinique de la Tuberculose
Médecin de l'Hôpital Laennec

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la Présidence de cette thèse. Hommage
de ma gratitude et de mon profond res-
pect.*

A MON MAÎTRE

Monsieur le Docteur Prosper-Emile WEIL
Médecin de l'Hôpital Tenon

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et
m'a guidé toujours de ses précieux con-
seils.*

*Témoignage respectueux de vive recon-
naissance.*

A Monsieur le Docteur ISCH-WALL

Assistant de l'Hôpital Tenon.

A Madame le Docteur S. PERLES

Assistante de l'Hôpital Tenon

A Messieurs FAQUET, MENETRIER

Chef de Clinique et Interne.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage:

Monsieur le Professeur BEZANÇON

Monsieur le Professeur DELBET

Monsieur le Docteur CADENAT

Monsieur le Docteur Louis RAMOND

Monsieur le Professeur BAUDOUIN

Monsieur le Professeur Robert DEBRE

Externat:

Monsieur le Docteur BERGERET

Monsieur le Professeur GARNIER

Monsieur le Docteur PRUVOST

Monsieur le Professeur LIAN

Monsieur le Docteur P.E. WEIL

Monsieur le Docteur WEIL-HALLE

Monsieur le Professeur agrégé DUVOIR

INTRODUCTION

Sous cette appellation nous voulons rapporter des observations d'accidents hématiques d'origine stovarsolique en apparence divers et qui ne sont en réalité que le résultat d'une sidération partielle ou totale de la moelle.

Ces accidents rentrent dans le cadre des aplasies médullaires par épuisement ou sidération qui ne guérissent pas, tout au moins dans la majorité des cas ; au point de vue thérapeutique ces cas s'opposent aux anémies du type biernérien qui réagissent sous l'influence du traitement hépatothérapique.

Le stovarsol comme le novarsénobenzol, le benzol, les rayons X, les sels d'or, est capable de léser tout ou partie de la moelle osseuse, de façon profonde ou légère, suivant le temps, l'importance de l'intoxication, et suivant le terrain de chaque individu, et de réaliser tous les syndromes sanguins possibles d'hypomyélie.

Les accidents de myélotoxicose au traitement arsénobenzolique sont aujourd'hui bien connus, leur

gravité impose toujours une étroite surveillance du sang des sujets traités par le novar.

De l'agression toxique, on rend ordinairement responsable non pas l'arsenic, mais le groupement benzénique, et l'on a donné pour témoignage les accidents semblables, anémie, purpura, agranulocytose, provoqués par le benzène pur à la suite de certaines manipulations professionnelles. Et cependant quoique beaucoup plus rarement, les arsenicaux pentavalents peuvent créer les mêmes complications graves.

Au point de vue du mécanisme physiologique des lésions aplasiques de la moelle, il convient de signaler que le stovarsol est non un arsénobenzène, mais un dérivé aromatique de l'acide arsenique (acide acétylamino-oxyphényl-arsénique). C'est un dérivé arsenical pentavalent au même titre que le tréparsol, l'acétylarsan et la tryparsamide. Il faut donc savoir que les pentavalents peuvent causer des accidents semblables et de même gravité.

Si les pentavalents peuvent causer les mêmes accidents que les trivalents, on peut donc penser que c'est l'arsenic même que l'on doit incriminer dans les deux types médicamenteux, et que l'on doit innocenter la molécule benzène souvent accusée d'être responsable de la toxicité des arsénobenzènes. En réalité, il semble qu'il n'y a pas seulement, dans ces cas d'intoxication mais d'intolérance et peut-être secondairement infection, comme dans tous les états où s'effondrent les défenses leucocytaires.

Le stovarsol peut donc causer les mêmes acci-

dents que les arsénobenzènes. Cependant ces accidents sont rares car M. Sezary qui a fait des milliers de traitements stovarsoliques pour paralysie générale n'a pas observé de semblables accidents.

Il faut donc insister, comme MM. P.E. Weil et Isch-Wall l'avaient fait dans leur premier mémoire sur les purpuras post-arsénobenzoliques sur la nécessité d'un terrain spécial « d'un sol hématique ».

Nous le répétons, ces accidents sont rares et le stovarsol demeure le médicament de choix des paralysies générales et des diarrhées chroniques même en dehors de l'amibiase, mais puisque les accidents hématiques post-stovarsoliques sont possibles, il convient d'être prudent dans la prescription du stovarsol et de s'assurer de temps à autre systématiquement au cours du traitement de la formule sanguine.

Il faut surtout faire cet examen dès que les malades présentent une asthénie anormale, une angine ou une tendance aux hémorragies spontanées,

HISTORIQUE

Le stovarsol est un arsenical pentavalent contenant 27 % d'arsenic. Chimiquement, c'est un composé organique de ce métalloïde, acide acétyloxyaminophénylarsénique. Il se présente dans le commerce sous forme de comprimés de 1,5 et 25 cgrms. et sous forme de stovarsol sodique injectable.

Erlich, au cours de ses recherches, sur l'arsenic en fait la synthèse en 1909.

En 1922, Levaditi l'emploie dans le traitement de la syphilis. Dès les premiers essais de la médication, on a signalé de nombreux troubles, coryza, bronchite, angine, malaise, fièvre, éruptions, ictère, adénopathies, diarrhée, coliques abdominales, éosinophilie, albuminurie.

Bender, en 1927 signale 4 cas de leucopénie après traitement par le stovarsol.

En 1930, Corman rapporte un cas de mort par le stovarsol dans le traitement d'une diarrhée parasitaire.

Un malade meurt après cinq jours de traitement par le stovarsol à raison de 0 gr. 75 par jour en trois

fois. Pendant deux jours, il avait présenté une fièvre légère avec ictère, vomissements, gingivorragies, épistaxis, un état typhique et un pouls irrégulier. Il est regrettable qu'un examen hématologique n'ait pas été fait.

C'est à MM. Benhamou, Temim et Lofrani que revient le mérite d'avoir publié en 1933 le premier cas d'agranulocytose post-stovarsolique, et d'avoir incriminé le stovarsol dans la genèse d'accidents hémorragiques identiques aux accidents causés par les arsénicaux trivalents, les sels d'or, le bismuth, les rayons X.

En 1933, également, MM. Héberfeld et Rudolf, rapportent un cas d'agranulocytose pure survenant après traitement par le stovarsol per os, au cours d'une angine à monocytes.

En 1935, M. Diogo Funtado, et MM. Smith et Lyon publient, le premier un cas d'agranulocytose pure avec réaction leucémoïde terminale, les seconds un cas d'aleucie hémorragique à la suite d'injection ou d'ingestion de stovarsol comme thérapeutique antisypilitique.

En 1937, MM. P. E. Weil et Ménétrier, et MM. Caroli et Mallarmé rapportent, les premiers deux cas d'aleucie hémorragique chez deux malades entéritiques chroniques qui, après deux cures de stovarsol per os, firent de l'anémie grave avec des hémorragies (ces deux observations sont à l'origine du sujet de notre thèse), les seconds, un syndrome leuco-thrombopénique chez un malade traité également pour diarrhée chronique.

Enfin, M. Marquezy, au cours de la discussion du cas présenté par MM. Caroli et Mallarmé, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en février 1937, rapporte un cas d'agranulocytose pure chez une vieille femme envoyée dans le service avec le diagnostic d'angine diphtérique, qui avait reçu du stavorsol.

Soit en tout 8 cas d'accidents sanguins post-stovarsoliques que nous nous proposons de rapporter dans notre thèse.

Le plan de ce travail comporte :

- 1°) Des observations
- 2°) Une étude résumée des conditions d'apparition et de l'aspect clinique des myéloses aplasique post-stovarsoliques.
- 3°) Leur pathogénie.
- 4°) Leur pronostic et leur traitement.
- 5°) Conclusions.

OBSERVATIONS RECUELLIES DANS LE SERVICE DU
Dr. P.E. Weil.

Observation n° 1

M. P..., âgé de 63 ans, Directeur de Manufacture, présente une longue histoire intestinale à type dysentérique. Depuis 1920, tous les deux ans d'abord, tous les ans ensuite, survient un véritable syndrome dysentérique, précédé d'une phase diarrhéique de quelques jours : modifications des selles, puis période fébrile de 2 à 3 jours précédant l'apparition d'une diarrhée fréquente, impérieuse, sanguinolente ; du sang rouge précède et accompagne les selles. Les examens de laboratoire restent négatifs, la rectoscopie ne montre que de la rectite. Les traitements ont une action bien incertaine. La dernière manifestation de cet ordre date de l'hiver 1935. Longue de 3 mois, elle suit une autre crise datant du printemps et qui dura 6 mois. Le malade amaigri, déshydraté reste fatigué. On lui fait, alors, absorber les 10 premiers jours de décembre : 10 comprimés de 0 gr. 25 de stovarsol.

Les 10 premiers jour de janvier 10 autres comprimés.

Et les 20 derniers jours de ce mois 2 comprimés tous les 2 jours.

Soit en deux mois : 10 gr. de stovarsol.

Le 10 février, on note l'apparition de purpura aux jambes, lèvres et langue, s'accompagnant de gingivor-

ragies et d'ecchymoses spontanées. La pâleur s'accroît. L'asthénie est considérable, la dyspnée d'effort fait son apparition. La température est à 37°. L'examen général se révèle à peu près négatif : signalons, cependant, une langue décapillée et au cœur, un souffle systolique de la pointe ; l'existence de la lésion cardiaque est connue depuis 10 ans et s'accompagne de signes d'artério-sclérose généralisée. L'étude des antécédents, outre le passé intestinal, montra une hémiplegie très minime, suite d'un ictus de 1926, des crises précordiales angineuses en 1932.

En quelques jours, la pâleur devient impressionnante ; et aux signes cliniques d'anémie, d'asthénie considérable, de dyspnée s'exagérant à l'effort, de pâleur jaunâtre, de décoloration des muqueuses, s'ajoutent de petites hémorragies rétinienne. On note, également, l'apparition de nouvelles taches purpuriques sur le thorax. Les recherches hématologiques pratiquées le 22 février, montrent :

Macroscopiquement :

un sang pâle,

un temps de saignement de 22'

un temps de coagulation de 9'

La coagulation est du type plasmatique et il n'y a pas de rétraction du caillot après 3 heures.

Le signe du lacet est négatif.

Numération globulaire :

G. B. 3.600 — G. R. 1.590.000

H. 34 — V.G. 1,07.

Equilibre leucocytaire :

Poly neutro	42	Normoblaste	1
Poly. éosino	2	Anisocytose, poïkilo-	
Grands mono	6	cytose.	
Moyens mono	2	Hématoblastes	98.000
Lympho	47	Taux d'urée	0 gr. 42

On prescrit du chlorure de calcium, de l'hépatrol injectable. 2 transfusions de 80 gr. sont pratiquées le 25 et le 27 février, une troisième de 80 gr. le 29.

29 février :

G.R.	1.610.000	Poly neutro	39
H.	31	Poly éosino	2
V.G.	0,96	Grands mono	9 1/2
G.B.	1.600	Moyens mono	3
Plaquettes	265.000	Lympho	46 1/2

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie.

La température oscille entre 38 et 39°. L'état général est précaire, la pâleur est extrême. Il y a peu d'amaigrissement. L'appétit est conservé, la langue reste décapillée. L'asthénie, très prononcée, ne s'accompagne d'aucun symptôme neurologique anormal. Le purpura a presque disparu, mais les gingivorragies persistent. Quelques hémorragies rétiniennes avec amblyopie droite.

Le 2 mars, nouvelle transfusion de 430 gr. bien tolérée.

Le 7 mars :

G.R.	1.790.000	Poly neutro	27
G.B.	1.500	Poly éosino	0,5
H.	34	Grands mono	10
V.G.	0,95	Moyens mono	2,5
Plaquettes	155.000	Lympho	60,5

Du 7 au 25 mars les examens de sang successifs révèlent une diminution du nombre des leucocytes, une augmentation proportionnelle des lymphocytes, la persistance des déformations globulaires.

Le 18 mars : ponction medullaire :

Poly neutro	28	Plasmocytes	2
Lympho	23	Promyélo prob.	5
Moyens mono	7	Cell. souches pro-	
Myélo neutro	13	bables	7
Méta myélo	6	Normoblastes	8

Fond peu épais.

G.R. sans lésions

Hématoblastes 0

Mégacaryocytes 0

Le 25 mars :

G.B.	1.410.000	Lympho	56
G.B.	2.400	Grands mono	9
H.	24	Moyens mono	4
V.G.	1,08	Plaquettes	50.000
Poly neutro	30		

Le lendemain 26 mars transfusion de 380 grs.
Le 15 avril : numération.

G.R.	967.000	Poly éosino	0,5
V.G.	1,19	Petits lympho	54
Plaquettes	87.000	Grands mono	5,5
Leucocytes	2.400	Moyens mono	3
Poly neutro	33 %		

La maladie semble entrer dans une nouvelle phase. Le chiffre globulaire va dorénavant se maintenir aux environs de un million contre un million et demi les semaines précédentes.

A partir du 16 avril, on pratique tous les jours une injection intraveineuse d'acide ascorbique 1000 puis 2000 unités pendant 15 jours.

Le 20, sans cause apparente, la température, qui depuis le 13 mars était normale, atteint le soir 38°7.

Le même jour une numération donne :

G.R.	990.000	Leucocytes	2.400
V.G.	1,1	Poly neutro	71,5
Plaquettes	76.000	Poly éosino	1 %

Le 21 avril transfusion de 300 gr. La température persiste à 39° et oscillera les jours suivants entre 38° et 39° le soir. Elle ne redescendra au dessous de 38° que le 16 mai et ne deviendra normale que le 23 mai.

Durant le mois de mai, la formule sanguine reste sans modifications, les globules rouges aux alentours d'un million, les plaquettes entre 80 et 50.000.

Le 2 juin, alors que rien, dans l'état du malade ne laissait prévoir une chute globulaire aussi importante, la numération donne :

G.R.	790.000	Plaquettes	43.000
G.B.	7.900	Poly neutro	16
V.G.	1,31	Poly éosino	8,5

Le 4 juin on fait une transfusion de 130 gr. Successivement le 6, 11, 17, 22 et 27 juin.

Les numérations donnent :

	6 juin	11 juin	17 juin
G.R.	1.350.000	1.140.000	1.150.000
V.G.	0,70	1,09	1,08
Plaquettes	63.000		47.000
Leucocytes	3.600	6.400	6.800
Poly neutro	22	26	18
Poly éosino	12	5	2
		21 juin	27 juin
G.R.		1.270.000	1.240.000
V.G.		1,08	1,2
Plaquettes		—	36.000
Leucocytes		5.300	4.800
Poly neutro		22	46
Poly éosino		2,5	6,5

De nouveaux examens de selles n'ont rien révélé.

Dans les premiers jours de juillet, l'état général s'améliore le 6 juillet :

G.R.	2.140.000	Poly neutro	31
G.B.	6.400	Lympho	1
H.	41	Moyens mono	3,5
V.G.	0,98	Grands mono	1,5
Plaquettes	84.000		

A partir de cette date le malade s'améliore de jour en jour. Le 29 juillet :

G.R.	3.375.000	Poly éosino	3
G.B.	6.200	Lympho	60
H.	62	Grands mono	2
V.G.	0,90	Moyens mono	5
Poly neutro	30		

Nombreux reticulocytes et disparition des déformations globulaires.

Le 8 septembre, le taux des G.R. est encore monté, les plaquettes sont à 242.000. L'état général est excellent et le malade entre en pleine convalescence. Les derniers examens montrent les G.R. aux environs de 4 millions et les leucocytes à 6.000 avec 50% de polynucléaires.

Actuellement le malade est en bonne santé et mène une vie active.

En résumé, malade traité pour diarrhée chronique, a reçu 10 gr. de stovarsol en deux mois. Pas d'antécédents hémorragiques. Présente à la suite de ce traitement un syndrome anémo-hémorragique qui a guéri après 10 mois de traitement.

Observation N° 2.

M. V..., âgé de 37 ans, garçon boucher, nous a été envoyé le 16 juillet 1936 par son médecin pour un *état d'anémie* grave, s'accompagnant de purpura et de gingivorragie. Le début de ces troubles remonte au 2 juin 1936. En pleine santé apparente, des douleurs abdominales apparaissent accompagnées de diarrhée, 3 à 4 selles liquides par jour.

Du gélotannin et du stovarsol sont prescrits. 20 comprimés de 0. gr. 25 en huit jours. On ne relève aucun trouble notable si ce n'est un peu de fatigue et de pâleur. La diarrhée reparaît, mais le 3 juillet, apparition de purpura et de gingivorragies. La pâleur s'accroît en même temps qu'apparaît de la dyspnée d'effort. La diarrhée reprend le 6 juillet, sans hémorragie intestinale. A cette date, il est prescrit du stovarsol à la dose de 4 comprimés le premier jour, deux comprimés les jours suivants.

En résumé le malade a absorbé du 3 juin au 10 juillet 40 comprimés de 0. gr. 25 soit 10 gr. de stovarsol.

Au cours du deuxième traitement, la pâleur accrue s'accompagne d'un syndrome infectieux, frissons, température à 39°, céphalée, herpès asthénie profonde. Les gingivorragies sont plus abondantes. Le malade entre à l'hôpital.

D'une pâleur cireuse : les muqueuses et les téguments sont décolorés. On note de l'herpès péri-buccal. Les gencives saignent continuellement. Il n'y a pas d'autres hémorragies. L'examen de ce malade non

amaigri et parfaitement conscient, révèle peu de choses : 1° une éruption purpurique discrète aux membres inférieurs et supérieurs, et au thorax, une ecchymose à la cuisse ; 2° une langue dépapillée présentant le classique aspect de Hunter. Rien à signaler, ni à la gorge, ni aux poumons, ni au cœur ; l'abdomen est souple, le foie semble normal, la rate n'est pas palpable, il n'y a pas de ganglions. L'examen neurologique est négatif. Le pouls est à 80, la température à 38°6, la tension à 11-6 au Vaquez, il n'y a ni sucre ni albumine dans les urines.

En résumé, aspect d'anémie intense avec purpura gingivorragies, langue dépapillée.

L'interrogatoire de ce malade révèle des crises de diarrhée passagère durant 4 à 8 jours, cédant aux thérapeutiques habituelles. Deux de ces crises ont été traitées en aout et en octobre 1935 par une cure de stovarsol à la dose de 20 comprimés en huit jours chaque fois.

D'autre part, fait important : M. V..., a de fréquents furoncles sans crise vraie de furonculose. Pas d'autres maladies, le malade est un grand mangeur de viande.

Les examens du sang montrent :

Un temps de saignement de plus de 20',

une coagulation en 20' avec sédimentation des deux tiers,

pas de rétraction du caillot,

un signe du lacet fortement positif.

G. R. 1.310.000. G. B. 4.6000, H. 50, V. G. 1,9, plaquet-

tes 65.000, poly neutro 56, lympho 15, grands lympho. 20, monocytes 9.

Anisocytose avec mégalocytose, anisochromie poïkilocytose. Résistance globulaire 5,8 à 2,8. Pas d'auto ni d'hétérolysine.

Une transfusion de 300 gr. est pratiquée, ainsi que deux injections d'hépatrol par jour et de la pepsine acide. L'état général s'améliore, la température tombe à 37°4. Les gingivorragies disparaissent. Notons l'apparition d'un furoncle à la nuque. Le temps de saignement est maintenant de 9'. La recherche des kystes amibiens, déjà pratiquée en 1934 se révèle à nouveau négative. Une hémoculture pratiquée reste négative ; renouvelée trois fois elle le restera. Un tubage gastrique montre : une anachlorhydrie avant histamine. Après histamine on obtient 3 gr. 80 d'acidité totale. Les examens de sang successifs ne montrent aucune modification notable malgré les transfusions et l'hépatrol.

Ponction sternale :

Poly neutro	6	Grosses lésions des G.R.
Poly éosino	3	Fond peu épais.
Myélo neutro	20	Hématoblastes peu nom-
Myélo éosino	4	breux.
Plasmocytes	9	Lame d'une richesse mo-
Normoblastes	32	dérée en éléments. Ré-
Mégaloblastes	4	action normoblastique
Promyélo	9	mais peu mégaloblasti-
		que,
		Peu de polynucléaires.

Le 1er aout apparition d'une induration profonde de la fesse gauche et d'un furoncle au cou. Les piqures d'hépatrol sont remplacées par le stomarol.

Le 3 aout : G. R. 1.040.000, G. B. 4.200, H. 20, V. G. 0,96. Plaquettes 35.000.

Polyneutro 42, lympho 5, grands lympho 35, monocytes 17. Normoblastes 1 pour 100 leucocytes.

Mégalocytose très marquée, de 12 à 13 μ . La température monte à 40° puis retombe à 38° et persiste élevée jusqu'à la mort entre 38 et 39°.

La tuméfaction de la fesse se résorbe. L'état général du malade reste bon, le malade a engraisé de 2 kgr. L'hépatrol est repris à la dose de deux ampoules par jour.

Le 6 août, la diarrhée apparaît, la pâleur, l'asthénie s'exagèrent. On transfuse le malade.

Le 10 août : G. R. 700.000, G. B. 4.400, H. 18, V. G. 1,28, plaquettes 5.000, poly neutro 23, éosino 1, lympho 47, grands lympho 15, lympho jeunes 2, monocytes 10, myélo neutro 2.

Ovalocytose, mégalocytose, hématies de 14 μ .

La diarrhée augmente à partir de cette date, 13 selles liquides par jour. L'état général s'altère, des troubles psychiques apparaissent. Malgré les transfusions répétées, les traitements intestinaux variés, l'aggravation persiste.

Le 24 août : G. R. 620.000, G. B. 4.200, H. 12 V. G. 0,97. Plaquettes 0, poly neutro 15, lympho 27, grands lympho 10, monocytes 23, mono à protoplasme granu-

nuleux 6, mono à protoplasme foncé 3, métamyélo 1, Normoblaste 1 pour 100 leucocytes.

Le 26 août la diarrhée est presque continue, s'accompagnant pour la première fois d'hémorragies intestinales d'abord sous forme de moeléna puis de sang rouge. Une hématoméose abondante se produit avec reprise des gingivorragies. La pâleur est intense, les troubles psychiques marqués.

Le 27 août, les selles sont extrêmement fétides, hémorragiques. Malgré les transfusions répétées, l'anémie reste aiguë, les extrémités se refroidissent, le malade ne répond plus aux questions.

Le 28 août, le malade inconscient a encore d'abondantes hémorragies intestinales et succombe dans un état d'anémie aiguë.

En résumé, malade traité pour diarrhée chronique intermittente. A reçu en tout 10 gr. de stovarsol. Malgré l'apparition de purpura et de gingivorragies le traitement stovarsolique n'a pas été interrompu. Pas d'antécédents hémorragiques. Mort dans un tableau d'anémie aiguë et d'hémorragies profuses. Aleucie hémorragique typique.

Si nous comparons ces deux observations, on voit qu'il s'agit de deux malades atteints de crises diarrhéiques récidivantes à type banal dans un cas, à titre dysentérique dans l'autre. Tous deux ont été soignés par le stovarsol. Le médicament a été administré dans le cas I de la façon suivante : 0gr.25 pendant dix jours,

puis une nouvelle série pendant 10 jours, suivie d'une cure de 2 comprimés tous les deux jours pendant 20 jours, soit au total 10 gr. de stovarsol en deux mois. C'est 10 jours après qu'apparaît l'état anémique et hémorragique. Dans le cas II l'administration de stovarsol a été la suivante : 20 comprimés de 0 gr. 25 en huit jours. Cette première cure est bien supportée bien que le malade se trouve fatigué. Deux semaines plus tard, apparition de purpura et de gingivorragies. Une nouvelle crise diarrhéique est alors traitée malgré l'état hémorragique par une nouvelle cure de stovarsol : 2 comprimés par jour pendant 10 jours. L'état anémique s'exagère en même temps qu'apparaît un syndrome infectieux.

Le tableau clinique est identique à celui réalisé maintes fois par les traitements arsénobenzoliques : anémie grave fébrile avec état hémorragique associé. Dans le cas I, l'anémie de 1.500.000 tombe à 900.000 malgré les transfusions répétées et les injections d'hépatol. Elle est à type hyperchrome avec les lésions habituelles des hématies. Elle s'accompagne de leucopénie (4.000 à 1.500), de baisse des granulocytes (42 à 30 %), d'hypoplaquettose (98.000 à 60.000).

La ponction de la moelle osseuse montre une grande pauvreté comme dans l'anémie aplastique. Le temps de saignement est très augmenté 22', la coagulation est de durée normale, mais le caillot est irrétractile. Cependant au bout de 5 mois, comme dans divers cas d'intoxications arsénobenzoliques, l'amélioration se fait rapidement et actuellement le malade est à peu près

guéri, légèrement anémique (4.000.000 de G.R., légère diminution des granulocytes, un taux de plaquettes normal).

A l'opposé de cet homme âgé, amaigri, porteur de lésions cardiaques et artério-scléreux, l'autre sujet d'apparence solide a succombé. Dans le cas II l'administration fut plus rapide et poursuivie malgré l'apparition d'un état hémorragique discret. L'anémie fut progressive de 1.300.000 à 600.000 à type hyperchrome. Les granulocytes tombèrent de 42 à 15% sans leucopénie marquée. Disparition presque complète des plaquettes (5.000 et moins). Syndrome hémorragique avec un temps de saignement de plus de 20', une irrtractilité du caillot, un signe du lacet fortement positif. Cependant la ponction de la moelle osseuse montrait à la période d'état une forte réaction normoblastique et myéloïde qui avait fait porter un pronostic plutôt favorable.

Mais l'infection staphylococcique complétant l'état morbide a peut-être été cause de l'évolution mortelle de cette anémie grave.

Toujours est-il que l'on ne peut porter aucun pronostic sur les constatations faites sur les frottis d'une ponction de moelle, ils n'indiquent qu'un moment des réactions organiques.

Dans les deux cas, ils nous ont induits en erreur ; la moelle qui réagissait bien dans le deuxième cas a été incapable de continuer jusqu'au bout son effort. Dans le premier cas, l'aplasie médullaire ne fut que momentanée et la moelle a pu entrer en reviviscence au bout de quelques mois.

Ces accidents anémo-hémorragiques sont aussi rares au cours de l'administration digestive que parentérale du stovarsol car nous n'avons pu recueillir en tout et pour tout dans la littérature française et étrangère de ces dernières années que 8 observations.

Il faut donc insister sur la nécessité d'un terrain spécial, d'un « sòl hématique » (P.E. Weil).

Nos deux malades étaient des entéritiques chroniques, l'un ayant du sang dans ses selles pendant ses crises.

Or on sait la fréquence avec laquelle les infections intestinales s'accompagnent d'anémie chronique d'intensité variable.

D'autre part, fait intéressant à signaler, tous deux présentaient une langue rouge décapillée de Hunter, telle qu'on la voit dans l'anémie de Biermer. Chez M. V., à qui l'on a pu faire des examens du suc gastrique nous avons trouvé une anachlorhydrie avant injection d'histamine. Il est probable que ces phénomènes de l'anachlorhydrie et de la langue décapillée existaient avant les accidents d'anémie et gardent une valeur générale (P.E. Weil).

On peut donc penser que le stovarsol arsenic pen-tavaient inoffensif de façon générale a pu réaliser cet état de panmyélophthisie à cause des lésions ou troubles stomacaux existant antérieurement. M. P.E. Weil a beaucoup insisté sur ces faits intéressants dans une publication récente. Il signale en particulier ces mêmes faits chez un malade travaillant dans le caoutchouc chez qui l'intoxication benzolique survint sous forme

d'anémie grave hyperchrome et ne frappant de façon sérieuse cet homme sur les 4 personnes de l'atelier, partageant les mêmes travaux et les mêmes dangers professionnels. Seul le malade présentait un état dyspeptique latent décelé par l'examen chimique du suc gastrique (anachlorhydrie).

OBSERVATION DE MM. BENHAMOU ET LOFRANI ET TEMIM

M. B..., âgé de 49 ans nous fait appeler le 2 mars 1932, parce que depuis huit jours il est atteint d'une angine, qui s'est manifestée sans fièvre avec une certaine gêne à la déglutition, mais surtout avec une asthénie profonde et progressive.

A l'examen, nous trouvons sur l'amygdale droite une ulcération grande comme une pièce de cinquante centimes sans odeur marquée et sans aucune réaction ganglionnaire du voisinage. Les gencives sont légèrement saignantes. Sur le corps nous remarquons quelques pétéchiies au niveau du thorax et des membres supérieurs, deux grandes ecchymoses sur le membre inférieur gauche. Rate et foie normaux. Pas d'ictère.

Mais M. B..., est un tabétique que nous suivions depuis plusieurs années et qui présentait il y a deux ans un début de paralysie générale (troubles psychiques, amaigrissement, réaction du liquide céphalo-rachidien) remarquablement améliorée par le stovarsol sodique prescrit par le Dr. Porot suivant les doses et les intervalles préconisés par M. Sézary. Vu ensuite par notre collègue, M. le Professeur agrégé Sézary, il fit trois cures de 21 gr. de stovarsol dans la première année, les injections sous-cutanées étant pratiquées par sa femme, et c'est pendant la quatrième cure, trois jours après la septième piqûre que l'angine se déclara.

Ajoutons que dans l'histoire de son tabès on note l'existence de grandes hématoméses survenues il y a trois ans et qui faillirent l'emporter. Ces hématoméses avaient fait suite à des douleurs gastriques extrêmement violentes qui avaient imposé le diagnostic de crises gastriques du tabès et pour lesquelles un traitement intensif par le sulfarsénol et le cyanure de mercure avait été institué, on suspendit le traitement spécifique pour ne faire que le traitement symptomatique des hématoméses ; et douleurs et hémorragies disparurent définitivement.

Un examen radiologique ne permit point de déceler l'ulcus. Cette angine du type ulcéro-nécrotique associée à des pétéchies et à des gingivorragies nous fit penser aussitôt à une agranulocytose compliquée de purpura, et les recherches hématologiques vinrent confirmer notre diagnostic.

Nous trouvâmes en effet :

G.B.	240	Poly neutro	2
G.R.	3.820.000	Poly éosino	0
		Méta myélo	3
		Mononucléaires	95

Quelques rares plaquettes sur les lames (il n'a pas été possible de faire des numérations).

Temps de saignement : plus de 40' (nous dûmes faire de l'hémostase à ce moment).

Temps de coagulation 40'.

Sédimentation immédiate, coagulation du type

plasmatique, irrétractilité du caillot (qui persistait encore 3 jours après).

Le lendemain une nouvelle lame de sang ne montrait plus aucun monocyte et les mononucléaires se répartissaient de la façon suivante :

Polynucléaire 0

Grds mono sans grains azurophiles 12

Grds mono avec grains azurophiles 8

Moyens mono sans grains azurophiles 24

Moyens mono avec grains azurophiles 20

Lymphocytes leucocytoides 12

Petits lymphocytes sans grains azur. 12

Petits lymphocytes avec grains azur. 8

Gdrs lymphocytes 4.

L'évolution fut particulièrement rapide.

Des pétéchies et des ecchymoses nouvelles apparurent sur les jambes et sur les cuisses. L'angine ulcéreuse resta stationnaire mais des saignements plus accusés des gencives se produisirent, tandis que l'asthénie s'accroissait encore. Le malade était toujours apyrétique, 3 jours plus tard, la fièvre s'alluma; et ce fut le tableau d'une grande septicémie avec température en plateau autour de 40°, pouls rapide, délire avec carphologie, langue sèche, urines rares, 48 heures après survenaient des épistaxis abondantes suivies de melœna, une hématurie et le malade succombait dans un semi-coma dans la même journée.

En résumé, Aleucie hémorragique typique.

Cependant les auteurs emploient de préférence le terme « d'agranulocytose associée » parce que c'est

l'angine qui a été le premier symptôme observé chez leur malade, que l'absence de granulocytes a été d'emblée le fait hématologique prédominant.

Malade traité pour paralysie générale. Ancien tabétique. Hématémèses en 1930. Mort rapide dans un tableau d'infection générale et d'hémorragies profuses.

OBSERVATION DE MM. HEBERFELD *et* RUDOLF

Mlle I.H..., âgée de 18 ans consulte pour angine, fièvre oscillant entre 38° et 39°, adénopathies cervicales bilatérales prédominant à droite.

Depuis trois semaines, la malade était fébrile, se sentait fatiguée mais n'en continua pas moins à vaquer à ses occupations.

L'examen révèle des adénopathies généralisées prédominant au cou, mais existant également dans les régions axillaires et inguinales, de consistance dure, indolores au palper. On note également une légère augmentation du volume de la rate.

L'examen du sang montre une formule à prédominance lymphocytaire. Le 12 juillet 1933 :

G.R.	4.480.000	Poly neutro	31
G.B.	14.000	Grands mono	3
H.	74	Moyens mono	32
V.G.	0,8	Petits lympho	30

On porte le diagnostic d'angine à monocytes. Un traitement au stovarsol est institué.

Durant deux semaines, le tableau clinique ne se modifie pas. A partir de la troisième semaine (sixième de la maladie), la fièvre est à 37°, les adénopathies regressed. La malade se sent mieux et interrompt le traite-

ment stovarsolique pour lequel d'ailleurs, elle éprouvait une répugnance inexpliquée.

La semaine suivante, la température monte brusquement à 40° s'accompagnant d'une asthénie intense. L'examen sanguin montre une forte leucopénie neutropénique (31 juillet).

G.R.	4.750.000	Poly neutro	0
G.B.	3.750	Poly éosino	3
H.	83	Grands mono	15,5
V.G.	0,87	Petits lympho	69
		Grands lympho	12

A l'examen, légère rougeur de la gorge.

Des injections d'« omadin » sont faites ; dès la troisième injection la fièvre tombe et les hémogrammes montrent l'apparition rapidement progressive des granulocytes.

Le 6 août :

G.R.	4.450.000	Poly neutro	44
G.B.	7.700	Poly baso	1
H.	80	Poly éosino	2
V.G.	0,9	Grands mono	12
		Petits lympho	37

La fièvre est à 37°. Quelques semaines après la guérison les adénopathies persistent surtout à droite, sous forme de petits ganglions durs.

Comme nous voulions vérifier que l'agranulocytose

était bien due à l'absorption de spirozid (stovarsol allemand), nous avons laissé prendre à la malade deux tablettes de spirozid. Quelques heures après la prise du médicament la fièvre monte brusquement à 39°. La malade accuse un fort malaise. Pouls à 140.

Hémogramme 2 septembre 1933.

G.R.	4.400.000	Poly neutro	52
G.B.	8.150	Poly éosino	3,5
H.	49	Petits baso	0,50
V.G.	0,89	Petits lympho	36
		Grands mono	7,50

L'administration d'antipyrine fait tomber la fièvre. Il n'était plus question de redonner du spirozid.

Nous avons réussi à démontrer par cette expérience, que la malade présentait une hypersensibilisation au spirozid.

En résumé, agranulocytose momentanée survenant chez une malade présentant une angine à monocytes, après absorption de 19 tablettes de spirozid de 0 gr. 25 chacune.

OBSERVATION de M. DIOGO FUNTADO

M. V.M..., âgé de 30 ans, entre à l'hôpital le 25 janvier 1934 pour mélancolie, indifférence, comportement puéril qui n'étaient pas dans ses habitudes antérieures. Ces divers troubles ont débuté il y a quelques mois environ.

Un jour qu'il était en tête de son peloton, il s'égara. Il fut réprimandé par son supérieur. Depuis ce jour, les troubles psychiques se sont accentués, et on nota l'apparition de dysarthrie.

A son entrée à l'hôpital, il présentait, contrastant avec sa mélancolie antérieure, un état d'euphorie et d'indifférence manifeste. Le déficit intellectuel, apprécié par des tests variés auxquels il a été soumis, était considérable et s'aggravait de l'existence d'un facteur confusionnel. Sa conduite reflétait un état puéril indiscutable. Il ne présentait pas d'idées délirantes, ni d'erreurs psycho-sensorielles.

L'examen neurologique mettait en évidence une dysarthrie du type paralytique très marquée accompagnée de tremblement labial et lingual, un Argill-Robertson bilatéral. Réflexes vifs égaux des deux côtés.

Une première P.L. faite à son entrée donna les résultats suivants :

Albumine positif.

Pandy positif.

Un nombre incomptable d'éléments cellulaires.

Réaction de Wasserman, très positive.

Diagnostic : Paralysie générale progressive.

Le 27 janvier, le malade est impaludé.

Après une semaine d'incubation se manifeste un premier accès fébrile, suivi de dix autres très bien supportés.

Le malade est arrivé à la fin de sa série dans un état général excellent. On lui administre 4 gr. de quinine qui coupent immédiatement les accès.

Après quelques jours de repos, on fait un traitement complémentaire par le stovarsol sodique : 2 injections par semaine, la première de 0 gr. 50, les suivantes de 1 gr. L'état du malade s'améliora sensiblement sous l'effet du traitement, mais le déficit mental se maintient. Cependant le puérilisme et l'indifférence étaient moins accentués, et le malade s'occupait à de petits travaux.

Le 9 mars on fait une nouvelle ponction lombaire :

Albumine, 0,56 pour mille.

Pandy, positif.

Eléments, 9.

B.W. 4 croix.

Le 5 avril, après la quinzième injection la température monte brusquement et se maintient les jours suivants autour de 39°. Etat typhique. Légère augmentation du volume de la rate. Poumons et cœur normaux. Pouls à 110, régulier bien frappé, ni ictère, ni exanthème.

Pendant les premiers jours, le malade se plaignait de douleurs à la déglutition ce qui a incité à faire un examen de la gorge le quatrième jour. On découvrit une formidable plaque de nécrose qui couvrait toute la par-

tie droite du pharynx, l'amygdale droite, s'étendant sur le bord de la langue du même côté.

Hémogramme :

G.B	3.600	Poly neutro	0
Monocytes	20 %	Poly éosino	0
Lymphocytes	80 %	Poly baso	0

L'état du malade va en s'aggravant sans qu'il apparaisse de phénomènes hémorragiques.

2 jours après l'hémogramme montre :

Lymphocytes	61 %	Poly éosino	0
Monocytes	6,5	Myélo neutro	3,5
Poly neutro	0	Métamyélo	5

Les granulocytes présentent une altération dégénérative du noyau et du protoplasme.

Le 14 avril le malade présente une tuméfaction du côté droit du cou.

La nécrose s'étendait à tout le pharynx exhalant une odeur fétide et rendant très pénible la moindre tentative de déglutition.

Toujours pas d'hémorragies. La splénomégalie persiste. Pas d'adénopathies.

Le malade succombe dans un tableau de toxhémie intense.

L'Hémogramme du même jour montre l'intégrité

absolue de l'érythropoïèse et une curieuse réaction leucocytaire.

G.R.	4.700.000	Lympho	13,5
G.B.	13.300	Mono	0
V.G.	0,9	Poly neutro	0
H.	85	Myélo neutro	6,5
Temps de saigne-		Méta myélo	12,5
ment	3'	Noyau entier	46
		Noyau segmenté	21,5

Il y avait des altérations dégénératives des granulocytes, une dissociation évidente du noyau et du protoplasme; certains lymphocytes présentent des vacuoles dans le protoplasme. On trouve 3 normoblastes polychromatiques sur 200 G.B. comptés. Hémocultures négatives.

En résumé, agranulocytose pure ayant évolué vers la leucémie myéloïde, chez un malade paralytique général traité par la malariathérapie et le stovarsol.

Nous ne pouvons accepter l'interprétation de l'auteur du dernier hémogramme, de l'agranulocytose évoluant vers la leucémie myéloïde. On ne peut en effet conclure sur quelques lames de sang sans l'aide de médullogrammes et parfois même de l'examen histologique des viscères.

On n'est pas en droit de parler de réactions leucémiques au cours des infections et des intoxications. Il s'agit vraisemblablement d'une réaction leucémoïde survenant à la fin d'une agranulocytose toxique ou infec-

tieuse. Ces faits ont déjà été signalés dans certaines staphylococcémies ou streptococcémies. Récemment

MM. P.E. Weil et Isch-Wall signalaient également un cas de réaction leucémoïde à plus de 100.000 G.B. après des hémorragies gastriques répétées. Les processus de réparation ou de défense peuvent temporairement dépasser leur but et ainsi s'expliquent les réactions leucémoïdes.

Les réactions leucémoïdes survenant au cours d'une agranulocytose posent des problèmes de diagnostic hématologique très difficiles avec la leucose aiguë, et la leucémie myéloïde. Elles nécessitent des examens de sang répétés et des explorations d'autres organes en particulier de la moelle osseuse.

OBSERVATION DE MM. D.L. SMITH et R.A. LYON

Le 3 novembre 1933, l'enfant âgée de 7 ans se fait prendre la main droite dans une portière d'automobile. La plaie est nettoyée et suturée. 1.500 unités de sérum antitétanique sont injectées. La radiographie montre l'absence de fracture. Au bout de quelques jours on note l'apparition d'une large ecchymose autour de la plaie. L'enfant se sent fatiguée et se plaint de douleurs articulaires.

Le troisième jour après l'accident, la température monte à 98°.F et 104°.F et persiste les neuf jours suivants. Le père remarque pour la première fois l'extrême pâleur de l'enfant. Dans la nuit du 14 l'état de l'enfant semble désespéré. Elle vomit. On la transporte à l'hôpital.

Antécédents: Née à terme, accouchement normal. En août 1932, traitée pour kérato-iritis. La réaction de Wasserman est positive. Un traitement antisypilitique est institué à partir de novembre 1932: 10 injections de bismuth intramusculaire 1 par semaine et 6 injections de sulfarsenol, 1 par semaine.

Le traitement est achevé le 14 décembre 1932. Une série de stovarsol est commencée. Durant les sept premiers mois du traitement l'enfant gagne 9 livres, l'unique manifestation syphilitique a disparu ne laissant qu'une petite cicatrice sur la cornée droite. L'enfant a

reçu en tout 56 gr. de stovarsol en 4 séries de 14 gr. chacune finissant la dernière série le 13 septembre 1933.

Examen physique: Etat semi-comateux. Hyperesthésie cutanée généralisée. Nombreuses taches purpuriques sur l'abdomen, les membres inférieurs et plus particulièrement sur la main droite.

Pâleur des téguments et des muqueuses. Gingivorragies. Lésions ulcéro-nécrotiques sur l'amygdale gauche et la gencive supérieure gauche. Adénopathies cervicales légères.

14 novembre 1933:

G. R.	980.000	de taille et de forme normales.	
G.B.	2.000	Lympho	77
H.	17 %	Monocytes	10
Poly neutro	7	Transition	3
Poly éosino	1		

Absence de plaquettes sanguines

Temps de coagulation 6'

Temps de saignement allongé

Hémoculture: négative.

Evolution: 20 novembre.

G.R.	3.285.000	Lympho	79,5
Poly neutro	12	Monocytes	8

Pas de plaquettes sanguines. Pas d'anomalies des G. R. Polynucléaires neutrophiles altérés.

23 novembre : Une ponction médullaire est faite au niveau du tibia :

Nombreuses cellules graisseuses, très peu de cellules sanguines, constituées presque uniquement de cellules de la série lymphocytaire, très peu de cellules de la série myéloïde. 2 normoblastes sur toute la lame. Pas de mégacariocytes. Polynucléaires altérés.

En résumé, moelle aplastique frappant les myélocytes, les érythrocytes et mégacaryocytes.

Durant les 10 premiers jours, l'état de la malade reste alarmant puis l'agitation et la température disparaissent.

Le 24 novembre, une hémorragie dentaire est arrêtée par une extraction dentaire. Temps de saignement : 1 heure.

Nombreuses taches purpuriques, hématurie.

Le 20 décembre :

G.R.	3.930.000	Poly neutro	12 %
G.B.	3.700	Lympho	79,5
		Monocytes	8 %

Pas de plaquettes, pas d'hématies nucléées.

Microcytose, mais sans poikilocytose, très légère anisocytose, pas d'anisochromie. Polynucléaires altérés. L'absence des plaquettes et la rareté des neutrophiles montrent que la moelle des os est encore sous l'influence du produit toxique.

Le 5 février 1934 :

G.R.	3.600.000	Poly neutro	27,5
G.B.	6.700	Lymphocytes	28
		Mono	4,5

Plaquettes sanguines bien au-dessous de la normale. Les polynucléaires neutrophiles ne présentent plus d'altérations.

Polychromatophilie attestant la régénérescence sanguine.

Le 7 février, l'enfant quitte l'hôpital.

Les différents examens sanguins montrent des hémogrammes se rapprochant de plus en plus de la normale.

21 février 1934 :

G.R.	3.100.000	Poly neutro	20 %
H.	91 %	Lympho	73
		Mono	6,5

25 avril 1934

G.R.	4.320.000	Poly neutro	55,5
H.	79 %	Lympho	40
G.B.	9.350	Mono	2,5

Plaquettes en nombre normal.

Traitement : 11 transfusions sanguines
thiosulfate de soude
pentnucléotides
vitamines.

En résumé, l'enfant âgée de 7 ans, hérédo-syphillitique présente une forme sévère d'anémie aplastique post-stovarsolique.

En réalité il s'agit bien d'une aleucie hémorragique comme l'attestent les hémorragies, le purpura, le temps de saignement très allongé (1 heure) et les résultats de la ponction médullaire.

OBSERVATION DE MM. CAROLI et MALLARME

Mme G..., 48 ans présente depuis des années une diarrhée rebelle à toutes les thérapeutiques. En décembre 1935, elle est mise au traitement par le stovarsol, prescrit pendant quatre semaines suivant les règles classiques : 0 gr. 25 pendant 4 jours, puis repos de 4 jours ce qui en tout représente 4 gr. de médicament. La diarrhée cesse, la malade se sent beaucoup mieux pendant un certain temps.

En août 1936, cependant les troubles digestifs se manifestent de nouveau, une nouvelle série de stovarsol est entreprise pendant 15 jours. Vers la mi-septembre, l'état général commence à décliner, du purpura apparaît, auquel la malade ne prête pas attention, continuant à prendre ses comprimés. Le 20 septembre brusquement, elle est prise de suffocation, crache du sang en abondance. Un médecin mandé d'urgence, constate en même temps que les hémoptysies, un purpura généralisé, un état gravement touché, une température à 39°.

Nous voyons la malade le 1^{er} octobre 1936, et pendant les quelques jours que dura l'évolution, l'état général alarmant ne fera que s'aggraver. La température reste à 39° légèrement oscillante, la malade est pâle, dyspnéique, elle saigne de partout : hémoptysies, épistaxis, gingivorragies, hématuries ; les muqueuses buccales sont œdématisées par endroit, elles prennent un aspect scorbutique ; l'haleine est très fétide, pourtant on ne constate

pas de lésions ulcéro-nécrotiques de la bouche, ni du pharynx.

La peau est couverte de purpura généralisé, pété-
chial, ecchymotique. Le signe du lacet est positif. Les
ganglions, la rate ne sont pas hypertrophiés. L'examen
des urines montre l'intégrité rénale, azotémie à 0 gr. 50.
Le temps de saignement est au delà de 15', celui de la
coagulation à 15'.

La numération globulaire, le 2 octobre donne :

G.R.	2.880.000	Poly neutro	5
G.B.	2.320	Poly éosino	0
H.	60 %	Lymphocytes	28
		Plaquettes	26.000

Malgré deux transfusions les 1^{er} et 3 octobre, les
hémorragies persistent profuses. L'anémie s'accroît.
1.840.000 le 5 octobre. A cette date in extremis, on tente
une splénectomie : la malade meurt aussitôt.

Le myélogramme avait montré :

Absence complète de la série granulocytaire

Absence de mégacariocytes, quelques cellules
souches.

Erythroblastes (normoblastes) assez nombreux.

Abondance de lymphocytes, plasmocytes et mo-
nocytes.

Aspect général d'une moelle aplasique, l'aplasie
ne portant que sur les granulocytes.

Antécédents: Par le médecin qui soignait la malade
depuis 2 ans, nous avons appris que celle-ci en dehors

de sa diarrhée était bien portante. En particulier, rien ne peut faire suspecter une tare hémorragique ancienne même discrète.

L'observation est celle très rapide d'un syndrome sanguin grave, fait d'agranulocytose et de purpura hémorragique associés, consécutif à l'administration du stovarsol *per os*.

Cas d'agranulocytose post stovarsolique rapporté par

M. MARQUEZY.

L'auteur au cours de la discussion du cas présenté par MM. Caroli et Mallarmé relate un cas d'agranulocytose, observé chez une femme de 50 ans qui leur fut adressée à l'hôpital Claude Bernard, comme atteinte d'angine diphtérique.

L'examen de la gorge montrait au niveau de la face interne des amygdales des débris pseudo-membraneux, grisâtres, sphacéliques. La recherche des bacilles de Lœffler resta négatif.

Un examen de sang fit la preuve de l'agranulocytose. Il n'existait en effet que 6 % de polynucléaires neutrophiles alors que les mononucléaires étaient au nombre de 90 % (grands mono 48 %, moyens 38 %, lymphocytes 4 %). On trouvait en outre 4 % de cellules indifférenciées. Le nombre des leucocytes atteignait 3.800, celui des hématies 3.180.000. Il n'existait aucun syndrome hémorragique. La mort survient après 3 jours d'hospitalisation, 6 jours après le début de la maladie.

L'enquête permit d'établir que 18 mois auparavant, la malade avait été internée pour P. G.

La malariathérapie avait été instituée. Depuis 6

mois la malade était rentrée dans sa famille à Paris. Elle était depuis lors, soumise au traitement par le stovarsol, chaque série comprenait 3 injections de 0 gr. 50 par semaine pendant 2 mois : elle était à la fin du traitement, il ne restait plus que 2 injections de la dernière série quand éclatèrent les accidents. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

En résumé, agranulocytose survenue chez une paralytique générale impaludée et traitée par le stovarsol.

CONDITIONS D'APPARITION DES SYNDROMES ANEMO-ALEUCIQUES HEMORRAGIQUES

Fréquence.

Les accidents à la suite du traitement stovarsolique sont rares. Nous n'avons pu recueillir que 8 observations françaises et étrangères. Ils sont beaucoup plus rares que les autres accidents cutané-muqueux, oculaires.

Peut-on incriminer l'importance des doses ou la voie d'introduction.

Les accidents surviennent aussi bien tardivement, après 2 ou 3 séries bien supportées, que très précocement dès les premières injections.

La gravité des accidents sanguins n'est pas en rapport avec la dose totale injectée. Alors que, dans les observations I-II-III-IV-VI, les doses injectées sont relativement considérables, dans les observations V et VII, les quantités ingérées sont de 5 gr.

La voie d'introduction du médicament semble jouer un rôle insignifiant. La voie parentérale semble être aussi dangereuse que la voie buccale.

En somme, ces faits démontrent que l'administration du stovarsol n'est pas la condition suffisante pour déclancher des états sanguins (anémiques, leucopéniques, hémorragiques) graves.

La rareté des accidents, le seuil d'apparition des hémorragies, suivant les sujets, nous font déjà pressentir toute l'importance du terrain.

Rôle du terrain

Rôle de sexe. — Il semble que ces accidents soient aussi fréquents chez la femme que chez l'homme.

Antécédents

Le terrain hémogénique. — D'ailleurs, deux de nos malades avaient présenté des hémorragies antérieurement (observations I et III). Dans ces deux cas, la tendance hémorragique était nette.

Il importe, désormais, comme dans toute aleucie chimiothérapique, de rechercher le terrain hémogénique antérieur : les règles trop prolongées et trop abondantes, tendance aux ecchymoses provoquées par le moindre traumatisme, épistaxis à répétition, étude des antécédents héréditaires, hémorragies chez la mère ou les sœurs.

Nous sommes persuadés qu'on pourrait mettre en évidence ce terrain aussi fréquemment que MM. P. E. Weil et Isch-Wall l'ont fait pour les arsénobenzènes.

Il serait intéressant de noter les antécédents hépatiques, héréditaires et personnels, dont le rôle de fond dans le terrain hémogénique n'est pas négligeable.

Rôle du terrain hémoclasique.

Chez certains sujets, on peut mettre en évidence, en outre, un véritable terrain d'intolérance, de sursensibilité à diverses substances. Une de nos observations (1V) en montre un exemple typique. La sensibilité de la malade au stovarsol était telle que l'ingestion de deux comprimés de 0 gr. 25 déterminait un grand malaise, et une élévation brusque de la température à 40°.

Importance des troubles digestifs stomacaux.

Trois de nos huit malades étaient traités pour diarrhée chronique (Observations I-II-VII).

Dans nos deux observations I-II, les deux malades avaient une langue de Hunter, et l'un d'eux, seul examiné, avait une anachlorhydrie totale avant histamine.

Le stovarsol, arsenic pentavalent, inoffensif de façon générale, a pu réaliser ces états de panmyélophthisie à cause des lésions ou troubles stomacaux existant antérieurement.

M. P.E. Weill pense que ces phénomènes d'anachlorhydrie et de langue décapillée ont une valeur générale.

De nombreux faits corroborent cette manière de voir.

Ainsi, dans les anémies secondaire, à une intoxication ou infection, l'anachlorhydrie et l'apepsie sont de la plus haute fréquence. Il est à noter que ces troubles peuvent être tenus pour témoins capitaux de l'affection, mais ne peuvent être considérés comme responsables de

l'anémie pernicieuse. Car le traitement hépatique qui guérit l'anémie biernérienne ne fait généralement pas réapparaître une sécrétion chlorydrique normale.

Ceci montre la nécessité de soigner durant toute leur vie les biernériens.

Nous citerons, pour mémoire, les symptômes digestifs et l'anachlorhydrie décrits par Schaumann dans l'anémie botriocéphalique.

M. P.E. Weill signale ces mêmes faits chez un malade travaillant dans le caoutchouc chez qui l'intoxication benzolique survint sous forme d'anémie grave hyperchrome et ne frappant de façon sérieuse que cet homme sur les quatre personnes de l'atelier, partageant les mêmes travaux et les mêmes dangers professionnels; seul le malade présentait un état dyspeptique latent.

M. P.E. Weill cite également deux cas d'anachlorhydrie totale avec langue de Hunter, chez deux sujets porteurs de rétrécissement du rectum et de l'intestin grêle dû à des lésions de scléroses hypertrophiques tuberculeuses. Aucun signe n'a attiré l'attention du côté de l'estomac, et cependant il est probable que son dysfonctionnement jouait un rôle important dans la réalisation d'une anémie grave hyperchrome.

Dans l'un des deux cas, la guérison de l'anémie fut possible par l'hépatothérapie. Mais celle-ci ne fit pas réapparaître la sécrétion acide stomacale.

Il semble donc que l'état digestif antérieur constitutionnel joue un rôle important dans la genèse des anémies hyperchromes, état de dysfonctionnement par-

tiel de la moelle osseuse et des aleucies hémorragiques aplasies médullaires totales.

Fait intéressant à signaler, deux des malades (Observations V et VIII) qui ont présenté des syndromes neutropéniques à évolution rapidement mortelle ont été impaludés.

Il semble en quelque sorte que la malariathérapie ait fragilisé la moelle osseuse déterminant ainsi une débilité acquise des organes hématopoïétiques, qui ne leur ont pas permis de réagir comme des sujets normaux à l'intoxication stovarsolique.

De tous ces faits, il ressort qu'il existe un véritable « sol hématique » familial, héréditaire ou acquis.

ETUDE CLINIQUE

Les myélotoxicoses stovarsoliques sont les traductions hématologiques et cliniques d'une déficience plus ou moins totale du système médullaire.

On sait que la fonction de la moelle est triple. Elle forme des plaquettes, des granulocytes, et des globules rouges. Elle est thrombo, granulo, érythropoïétique. Comme le stovarsol est un toxique de la moelle, on conçoit que cette dernière puisse manifester sa souffrance par une inhibition d'une ou plusieurs de ces fonctions, d'où thrombopénie, hypo ou agranulocytose et anémie. Le plus souvent, le processus est total. Plus rarement, l'un et l'autre de ces syndromes restent à l'état isolé.

Le stovarsol se montre capable de réaliser des syndromes en apparence indépendants, tels que purpura, agranulocytose, anémie. Mais suivant que les auteurs attachent plus d'importance à l'un ou l'autre de ces syndromes capitaux de l'aleucie, leurs observations parlent de purpura hémorragique, d'agranulocytose ou d'anémie aplastique, alors qu'en réalité les hémopathies

post-stovarsoliques synthétisent la triade de l'aleucie hémorragique de Franck.

Dans notre esprit, agranulocytose ne veut pas dire disparition totale des granulocytes dans le sang circulant, de même que le terme anémie n'est pas employé dans le sens d'une absence totale des globules rouges, mais de diminution des globules rouges.

Di Guiglielmo a schématisé dans sa classification la plupart des faits que l'on peut observer dans les myélomes aplasiques.

Il distingue en effet :

Les moelles hypo ou aplastiques.

- 1° Partielle leucopénique : Agranulocytose pure
érythropénique : anémie aplastique
thrombopénique : purpura hémorragique.
- 2° mixte érythro-leucopénique
érythro-thrombopénique
leuco-thrombopénique
- 3° globale érythro-leuco-thrombopénique
ou panmyélophtisie
ou aleucie hémorragique de Franck

Cependant, les formes d'aplasie partielle pure sont rarement rencontrées en clinique, sauf en ce qui concerne les formes agranulocytaires. Cela tient à ce que l'évolution suraiguë de cette forme ne permet pas aux troubles de l'érythropoïèse de devenir évidents, les hématies du sang périphérique paraissent en effet pouvoir

persister sans l'aide de la moelle, quelques jours avant de disparaître.

Beaucoup plus fréquents, sont les cas où il existe une atteinte plus diffuse de la moelle réalisant le syndrome d'anémo-aleucie hémorragique.

Dans nos observations, nous relevons cinq cas d'anémo-aleucie hémorragique et 3 cas d'agranulocytose pure, dont deux cas mortels.

Nous décrirons, en premier lieu, l'anémo-aleucie hémorragique résultat d'une atteinte diffuse de la moelle.

L'anémo-aleucie hémorragique est essentiellement caractérisée par 4 particularités.

1°) *Un syndrome hémorragique* du type purpurique. Il existe net ou ébauché dès le début. Quand la pâleur ou la perte des forces attire l'attention, déjà le malade saigne. Les hémorragies persistent et s'accroissent par période jusqu'à prédominer les préoccupations thérapeutiques. Le syndrome sanguin des purpuras est au complet. Quelle différence avec la maladie de Biermer qui souvent évolue sans hémorragie, sauf à la période terminale?

2°) *Une forte anémie*. Cette anémie constitue un symptôme autonome ; alors qu'au cours des hémogénies appelées encore, purpuras chroniques, thrombopénie essentielle, etc.. l'anémie est engendrée par les hémorragies dont elle suit les fluctuations, alors qu'elle est dans l'ensemble régénérative ou plastique, et qu'elle se montre du type hypochrome, dans l'aleucie hémorragique, l'anémie évolue pour son propre compte et forme

un fond sur lequel se greffe plus intense l'anémie post-hémorragique, elle est dans l'ensemble aplastique et hyperchrome.

3°) *Une leucopénie avec hypogranulocytose.* La leucopénie existe dès que la pâleur attire l'attention, elle est permanente, et devient souvent extrême à la période agonique. La chute des globules blancs porte exclusivement ou surtout sur les cellules granuleuses et en particulier sur les polynucléaires neutrophiles, dont le nombre est très diminué et dont le pourcentage peut devenir infime.

Les éléments capitaux du pronostic ne sont ni la fréquence et l'intensité des hémorragies, ni la grandeur de la déglobulisation rouge, mais bien la leucopénie et l'hypogranulocytose.

Quels que soient les autres signes, la persistance d'une diminution des globules blancs et d'une neutrophénie indique que l'évolution se poursuit vers la mort.

4°) *L'échec des thérapeutiques* qui réussissent dans la maladie de Biermer et les anémies symptomatiques dites plastiques. Les transfusions sanguines ne sont que substitutives. Elles n'excitent pas l'hématopoïèse. Le pronostic n'est cependant pas toujours fatal. Les guérisons ne sont pas exceptionnelles ; soutenues par des médications appropriées pendant la période d'anhématopoïèse l'organisme peut se débarrasser des influences qui paralysent son activité et le sang recommence à se former en même temps que les capillaires cessent de le laisser couler.

Ainsi, 2 de nos cas d'aleucie hémorragique (Obser-

vations I et VI) sous l'influence de transfusions répétées, d'extrait hépatiques ou de pentnucléotides ont évolué vers la guérison au bout de 5 et 10 mois de traitement.

En second lieu l'agranulocytose pure.

Schultz a décrit une maladie caractérisée par deux éléments primordiaux.

1°) Un syndrome hématologique constant, caractérisé par une leucopénie dont le taux varie de 500 à 3.000 leucocytes par mm³ avec raréfaction des polynucléaires neutrophiles, dont le pourcentage oscille entre 0,5 et 8%. La formule leucocytaire est presque uniquement représentée par des lymphocytes, des moyens mononucléaires, des monocytes, tous éléments mononuclés du sang qui figurent en valeur relative à un taux exagéré mais en valeur absolue à un taux voisin de la normale.

L'érythropoïese n'est pas touchée.

2°) Un syndrome clinique inconstant, caractérisé essentiellement par un début brutal, des lésions buccopharyngées du type ulcéro-nécrotique, avec retentissement ganglionnaire faible en général. Il peut s'y joindre des lésions analogues des autres muqueuses (génitales, rectales, oculaires). L'atteinte marquée de l'état général, l'allure infectieuse complètent le tableau.

Pour Schultz, l'ictère est un des trois caractères cardinaux de la maladie.

Deux de nos observations (celles de MM. Diogo Fundado et Marquezy) correspondent à cette description. En effet le nombre des globules rouges persiste à un taux normal ou relativement normal, alors que les polynucléaires neutrophiles ont presque complètement disparu

du sang circulant. Celle de MM. Heberfeld et Rudolf ne peut être retenue. Car l'agranulocytose ne dure que quelques jours et évolue très rapidement vers la guérison. Les observations de MM. Diogo Funtado et Marquezy semblent montrer qu'on peut voir des agranulocytoses pures après traitement au stovarsol.

Pour nous l'agranulocytose ne répond pas à une maladie autonome mais à un syndrome déterminé par une lésion portant exclusivement sur la série granuleuse. Cette atteinte se voit d'une part dans les intoxications latentes et ne représente qu'un moment de l'évolution de la myélose aplasique, d'autre part dans les cas d'intoxication massive ou la mort survient avant que les syndromes thrombo et erythropéniques se soient constitués.

L'agranulocytose n'est pas une entité bien individualisée mais un syndrome relevant de causes multiples, les unes bien élucidées, agranulocytoses symptomatiques toxiques ou infectieuses, les autres obscures agranulocytoses essentielles ou mieux encore cryptogénétiques.

PHYSIO-PATHOLOGIE

Est-il possible de saisir le mécanisme pathogénique de ces myéloses aplasiques.

On admet à l'heure actuelle que les accidents consécutifs aux traitements chimiothérapiques peuvent relever de 3 mécanismes : biotropisme, intoxication, intolérance.

Voyons dans quel groupe nous pouvons faire entrer les accidents post-stovarsoliques.

A) *S'agit-il d'accidents biotropiques.*

On appelle ainsi des accidents infectieux extériorisés par l'intervention thérapeutique. La question n'est pas jugée dans les cas présents. Mais ce qu'on peut dire c'est que cliniquement rien ne milite en faveur de cette opinion car :

1°) On se demande pourquoi les accidents surviennent à la reprise du traitement.

2°) Les accidents sanguins surviennent sans incubation, immédiatement après l'injection de stovarsol mal tolérée.

3°) Les hémocultures sont très souvent négatives.

4°) L'infection souvent constatée, pourrait ne prouver que la chute des défenses humorales et leucocytaires qui en permettent la réalisation.

B) *S'agit-il d'intoxication.*

On ne peut parler d'intoxication en présence de ces accidents pour de multiples raisons.

D'une part ces accidents sont exceptionnels, et ne touchent qu'un petit nombre d'individus, parmi les sujets soumis au traitement stovarsolique.

D'autre part l'emploi de stovarsol à dose élevée ne donne pas plus d'accidents que l'usage de doses modérées.

L'individu semble donc plus responsable de leur apparition que le corps toxique en cause.

Car les accidents toxiques apparaissent chez tous les sujets et sont identiques ; ils sont proportionnels aux doses et ne font jamais défaut pour une dose donnée, ce sont donc essentiellement des accidents collectifs, prévisibles pour une même dose.

Or, le propre des myéloses d'origine stovarsolique c'est d'être imprévisibles, survenant pour des doses très éloignées de la dose toxique : ce sont avant tout des accidents individuels.

C) *S'agit-il d'intolérance et de terrain.*

Il semble bien que l'on doive surtout invoquer une intolérance de l'organisme au stovarsol.

L'imprévisibilité des accidents, la diversité des doses déclanchantes qui sont parfois des doses minimes,

Il fait que ces accidents sont avant tout individuels, survenant dans la majorité des cas chez des individus à terrain prédisposé, permettent de faire entrer ces accidents sanguins dans le groupe beaucoup plus vaste des accidents par intolérance.

Celle-ci peut déterminer tantôt une aplasie partielle intéressant exclusivement la lignée granuleuse, la série rouge ou les plaquettes sanguines ces syndromes d'ailleurs sont rares, l'atteinte médullaire étant plus diffuse, plus souvent enfin une intrication de ces trois syndromes réalisant ainsi une anémo-aleucie hémorragique, ou panmyélophtisie.

En résumé, les myéloses aplasiques chimiothérapiques surviennent sur un terrain prédisposé, ce sont des accidents imprévisibles, individuels. Il faut pour les réaliser une prédisposition constitutionnelle, un véritable « sol hématique ».

PRONOSTIC

Il est toujours très difficile de porter un pronostic dans les anémo-aleucie hémorragiques en se basant sur la lecture soit de lames sanguines, soit sur les frottis d'une ponction de moelle osseuse. En effet ceux-ci n'indiquent qu'un moment des réactions organiques.

Ainsi dans nos deux observations, la moelle qui réagissait bien et qui avait fait espérer une évolution plutôt favorable dans le deuxième cas a été incapable de continuer son effort jusqu'au bout. Dans le premier cas l'aplasie médullaire ne fut que momentanée et la moelle a pu entrer en reviviscence au bout de quelques mois.

D'une manière générale le pronostic des accidents hématiques post-stovarsoliques est très grave, l'évolution est rapidement fatale.

Pour certains auteurs la persistance des leucocytes éosinophiles dans le sang et leur augmentation précoce seraient les indices d'une évolution à tendance favorable.

Dans certains cas malheureusement, le tableau clinique peu bruyant au début n'est pas reconnu, l'examen

de sang révélateur n'est pas pratiqué, le traitement n'est pas suspendu immédiatement, et une nouvelle injection déclanche des accidents brutaux et souvent irrémédiables. Ainsi chez la plupart de nos malades, les accidents ont éclaté au cours ou à la fin du traitement.

La prophylaxie de ces accidents devrait comporter idéalement des examens de sang répétés chez les malades en cours de traitement et le dépistage des moindres tares sanguines.

TRAITEMENT

Le traitement des accidents hémorragiques post-stovarsoliques doit s'inspirer de multiples préoccupations. Il doit viser à combattre l'intoxication, à stimuler l'activité de l'appareil granulocytaire déficient, à donner à l'organisme les moyens d'attendre le retour d'une myélopoïèse suffisante.

A vrai dire, l'évolution est si souvent et si rapidement fatale, les moyens thérapeutiques se sont révélés tellement inopérants dans la majorité des cas que l'on pourrait se croire totalement désarmés.

Cependant il ne faut pas perdre de vue que les malades des observations I et VI ont guéri après un traitement qui a duré entre 5 et 10 mois. Cette considération doit encourager les essais thérapeutiques.

Ces malades avaient reçu de l'hepatrol injectable de façon continue, et avaient été soutenus par des transfusions répétées.

Il semble donc que dans certains cas rares, ces médications ont pu exercer un rôle utile, en retardant peut-être la terminaison fatale et en permettant ainsi à la moelle de récupérer ses fonctions hématopoiétiques.

CONCLUSION

Ainsi donc, le stovarsol peut déterminer suivant les individus : une inhibition médullaire portant soit sur la série rouge (anémie aplastique), soit sur la thrombopoïèse (purpura hémorragique), soit sur les granulocytes (agranulocytose), mais le plus souvent portant sur ces trois lignées et réalisant l'aleucie hémorragique de Franck.

Ces accidents post-stovarsoliques sont d'un pronostic très grave, souvent mortel, mais heureusement, ils sont rares. La rareté même de pareils accidents ne saurait entrer en ligne de compte quand on discute des indications du stovarsol qui s'avère comme un médicament précieux dans le traitement de la paralysie générale. Mais puisque ces accidents sont possibles il faut systématiquement s'assurer de temps en temps de la formule sanguine, du temps de saignement, du signe du lacet, au cours du traitement. Il faut surtout multiplier les examens dès que les malades présentent une asthénie anormale, une tendance aux hémorragies spontanées.

Les myéloses aplasiques post-stovarsoliques ont le caractère des réactions d'intolérance ; comme ces dernières, elle sont imprévisibles, individuelles, elles peuvent être déclanchées par des doses infimes du médicament en cause ; elles peuvent survenir dès les premiers contacts de l'organisme avec le réactogène en cause, au cours ou à la reprise du traitement.

Dans la plupart des observations, les cures médicamenteuses génératrices d'accidents semblent avoir été régulièrement conduites et les doses usuelles non dépassées. Il n'est donc pas douteux que l'on doive incriminer une prédisposition individuelle, soit constitutionnelle, soit acquise, un véritable sol hématique.

Vu : *Le Doyen,*

TIFFENEAU

Vu : *Le Président de la thèse*

F. BEZANÇON

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- L. BENDER. — Stovarsol poisoning 6 cases (*American Jour. med. scient.* déc. 1927).
- BENHAMON, TEMIM, LOFRANI. — Agranulocytose post-stovarsolique (*Bull. Mem. Soc. Med. Hôp Paris*, n° 25 1933).
- CORMAN. — Intoxication par le stovarsol au cours du traitement d'une entérite à trichomonas. *Bull. med. Katangua* 1930.
- CAROLI et MALLARME. — Syndrome hémorragique avec agranulocytose dans un cas de diarrhée chronique traitée par un arsenical pentavalent (*Soc. Med. Hôp. Paris* 1937).
- DICCO FUNTADO. — Agranulocytosis following of progressive general paralysis stovarsol therapy (*Lisboa Med.* Aug. 1934).
- W. HEBERFELD et M. RUDOLF. — Agranulocytosis following treatment of lymphocytemie angina with acetarsone. *Wien. Klin. Wihnschn* juillet 1933.
- D.L. SMITH et R.A. LYON. — A plastic anemy following stovarsol therapy (*J. Pediatrie*, May 1935).
- P.E. WEIL et MENETRIER. — 2 cas d'aleucie hémorragique post-stovarsolique. (Fév. 1937, *Bull et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris*).

